



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Transplante de Medula Óssea**

VALDEMAR RAMOS MOURA NETO

**DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA PÓS-TRANSPLANTE:
UMA REVISÃO DA LITERATURA COM ÊNFASE NO TRANSPLANTE DE
MEDULA ÓSSEA**

Rio de Janeiro

2024

VALDEMAR RAMOS MOURA NETO

**DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA PÓS-TRANSPLANTE:
UMA REVISÃO DA LITERATURA COM ÊNFASE NO TRANSPLANTE DE MEDULA
ÓSSEA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Transplante de Medula Óssea.

Orientadora: Prof^a Dra. Marta Colares Nogueira

Revisão: Prof^a Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB 7/ 5952

M929d Moura Neto, Valdemar Ramos.

Doença linfoproliferativa pós-transplante: uma revisão da literatura com ênfase no transplante de medula óssea. / Valdemar Ramos Moura Neto. – Rio de Janeiro, 2024.
28 f. il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) – Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência em Transplante de Medula Óssea, Rio de Janeiro, 2024.

Orientadora: Profª Drª. Marta Colares Nogueira.

Revisão: Profª. Drª. Shirley Burburan.

1. linfoma. 2. transplante de medula óssea. 3. doenças linfoproliferativa pós-transplante. 4. infecção pelo vírus Epstein-Barr. I. Moreira, Maria Cláudia (Orient.). II. Burburan, Shirley (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.994 41

VALDEMAR RAMOS MOURA NETO

Doença linfoproliferativa pós-transplante: uma revisão da literatura com ênfase
no transplante de medula óssea

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Transplante de Medula Óssea.

Aprovado em 10 de setembro de 2024.

Banca examinadora:


Marta Colares Nogueira
Médica
CRM 52.53852-5

Dra. Marta Colares Nogueira


Décio Lerner
Médico
CRM 52.53975-0

Dr. Décio Lerner


M^a Claudia Rodrigues Moreira
Médica
CRM RJ 5251677-1

Dra. Maria Claudia Rodrigues Moreira

Rio de Janeiro

2024

*Dedico este trabalho a minha
família, amigos, noivo e minhas filhas
caninas Capitu e Sancha que sempre me
apoiaram para a conclusão dessa
residência. Para vocês todo meu amor.*

RESUMO

MOURA NETO, Valdemar Ramos. **Doença linfoproliferativa pós-transplante:** uma revisão da literatura com ênfase no transplante de medula óssea. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Transplante de Medula Óssea) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

A doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT) é uma condição rara pós-transplante de medula óssea. O fator de risco mais conhecido é a infecção prévia pelo EBV, bem como a discordância de status sorológico entre doador e receptor. O diagnóstico é baseado em achados clínicos compatíveis com sintomas B, como febre, sudorese noturna, perda ponderal e rápida progressão de linfonodomegalias. A confirmação do diagnóstico se dá por avaliação histopatológica, mas estratégias preemptivas são aceitas devido altas taxas de mortalidade nesta doença. Em revisão recente a OMS dividiu a DLPT em hiperplasia ou linfoma associado à imunossupressão/desregulação. O tratamento consiste em redução de imunossupressão e rituximabe em primeira linha. Tratamentos de segunda linha com quimioterapia podem ser usados. Infusão de linfócitos do doador, células T citotóxicas específicas para EBV e/ou radioterapia também configuram opções terapêuticas. Os avanços apontam estudos com inibidores de iBTK, BCL2 e hipometilantes como outros alvos a serem explorados.

Palavras-chave: linfoma; transplante de medula óssea; doenças linfoproliferativa pós-transplante; infecção pelo EBV.

ABSTRACT

MOURA NETO, Valdemar Ramos. **Post-transplant lymphoproliferative disease**: a review of the literature with emphasis on bone marrow transplantation. Final Paper (Medical Residency in Bone Marrow Transplantation) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) is a rare condition post-bone marrow transplant. The best-known risk factor is previous EBV infection, as well as discrepancy in serological status between donor and recipient. The diagnosis is based on clinical findings compatible with B symptoms, such as fever, night sweats, weight loss and rapid progression of lymph node enlargement. The diagnosis is confirmed by histopathological evaluation, but preemptive strategies are accepted due to the high mortality rates in this disease. In a recent review, WHO divided PTLD into hyperplasia or lymphoma associated with immunosuppression/dysregulation. First option of treatment is reducing immunosuppression plus rituximab. Second-line with chemotherapy may be used. Infusion of donor lymphocytes, EBV-specific cytotoxic T cells and/or radiotherapy are options. Advances point to studies with iBTK, BCL2 and hypomethylating inhibitors as other targets to be explored.

Keywords: lymphoma; bone marrow transplant; post-transplant lymphoproliferative diseases; EBV infection.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Fluxograma de manejo de DLTP CD20+	8
Figura 2 — Fluxograma de manejo de DLTP CD30+	9

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Classificação OMS (2017)

5

LISTA DE ABREVIATURAS

ATG	globulina antitimócitos
BCL	gene linfoma de células B
BCR	receptor de célula B
CAR	do inglês, <i>chimeric Antigen Receptor</i>
CD	do inglês, <i>cluster of differentiation</i>
CHOP	ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona
DECH	doença do enxerto contra hospedeiro
DGCB	difuso de grandes células B
DLPT	doença linfoproliferativa pós-transplante
DNA	ácido desoxirribonucleico
EBV	Epstein-Barr vírus
ECIL	do inglês, <i>European conference on infections in leukaemia</i>
HLA	do inglês, <i>human leucocyte antigen</i>
HHV	herpes vírus humano
IBTK	inibidor de Bruton quinase
ILD	infusão de linfócito do doador
IPI	do inglês, <i>International prognostic index</i>
LMP	antiproteína latente de membrana
LTC	linfócito T citotóxico
MAT	microangiopatia trombótica
mRNA	ácido ribonucleico mensageiro
mTOR	do inglês, <i>mammalian target of rapamycin</i>
NCCN	do inglês, <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NK	do inglês, <i>Natural killers</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	reação em cadeia da polimerase
PET-CT	tomografia por emissão de pósitrons
PTLD	do inglês, <i>post-transplantation lymphoproliferative disease</i>
P13K	fosfoinosítido 3-quinase
R-CHOP	rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona
TCTH	transplante de células-tronco hematopoiéticas
TOS	transplante de órgão sólido

LISTA DE SÍMBOLOS

γ gama

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	2
3	OUTRAS TERAPIAS.....	11
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	13
	REFERÊNCIAS	14

1 INTRODUÇÃO

O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH), quer seja autólogo, quer seja alogênico, mudou a condução de muitas doenças hematológicas graves e ameaçadoras da vida. Com o advento de melhores técnicas de transplante (condicionamento, suporte transfusional, antibioticoterapia etc.) a sobrevivência de pacientes submetidos a esta modalidade terapêutica aumentou.

Por outro lado, evidenciam-se mais complicações que necessitam de atenção para o adequado manejo. Há este paradoxo entre a possível cura e as diversas intercorrências e complicações no pós-transplante. Citam-se como complicações a Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH), Microangiopatia Trombótica relacionada ao transplante (MAT) e a Doença Linfoproliferativa Pós-transplante (DLPT).

Sabe-se que, em especial, a DLPT, apesar de rara, tem variantes histológicas diversas, apresentações clínicas heterogêneas e pode ser observada em pacientes submetidos a transplante alogênico de medula óssea, e de órgãos sólidos. Sua fisiopatologia está intrinsecamente relacionada ao vírus Epstein-Barr (EBV) em pelo menos 50% dos casos. A DLPT está relacionada a altas taxas de mortalidade e, por tal motivo, deve ser precocemente diagnosticada, classificada e tratada.

Com isso, este trabalho, através de revisão bibliográfica, pretende compilar evidências na literatura que norteiam o manejo de pacientes que cursem com esta complicação no pós-transplante de medula óssea, bem como trazer atualizações relacionadas ao tema. Dessa forma, objetiva-se garantir uma melhor compreensão da fisiopatologia, apresentação clínica e tratamento para a DLPT nesse cenário.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT) é uma condição maligna rara de linfócitos clonais induzida pela imunossupressão após transplante de órgão sólido (TOS) ou medula óssea (Lau *et al.*, 2021). Esta doença, por ser rara, carrega consigo um diagnóstico difícil e por vezes não realizado e, portanto, dotado de altas taxas de morbimortalidade (Yan *et al.*, 2021).

A incidência de DLPT em pós-transplante de medula óssea com depleção de linfócitos T é de 0.5 a 1% enquanto o risco é 50-120% maior naqueles submetidos a TOS (Shapiro *et al.*, 1988, Opelz *et al.*, 1993, Bhatia *et al.*, 1996, Cockfield *et al.*, 2001 e Opelz *et al.*, 2004). Para Atalla-Yunes *et al.* (2023) há uma distribuição bimodal com incidência maior no primeiro ano pós-transplante (DLPT precoce) e depois de 5 anos (DLPT tardia), sendo esta mais frequente no TOS.

Segundo Papalexandri *et al.* (2023) inúmeros fatores de riscos podem ser relacionados a DLPT, tais como: tipo de transplante, DECH, incompatibilidade HLA, idade e depleção de linfócitos T. Mas sabe-se que a infecção prévia pelo Epstein Barr-vírus (EBV) está diretamente relacionada à fisiopatologia da doença.

Jagadeesh *et al.*, 2012 citam que 55-65% dos linfomas pós-transplante estão relacionados com a infecção pelo EBV e uma vez infectado o vírus se torna imortal e latente. Buda *et al.*, (2000) cita ainda risco aumentado de DLPT em pacientes infectados pelo vírus da hepatite C; Manez *et al.* (1997) citam coinfeção com citomegalovírus (CMV) e; Kapelushnik *et al.* (2001) descrevem associação com herpes vírus humano 8 (HHV-8).

Para Cockfield *et al.* (2001) quanto ao tipo de transplante o de maior risco continua sendo o com depleção de linfócitos T. Atalla-Yunes *et al.* (2023) ampliam esse entendimento acrescentando o transplante haploidêntico, de cordão umbilical, condicionamento com intensidade reduzida, idade maior que 50 anos, uso de timoglobulina (ATG) ou anticorpo monoclonal anti-CD3 como fatores de risco.

Conhece-se que o EBV é um vírus da família γ -herpes vírus que infecta mais de 90% da população mundial. A infecção primária ocorre na orofaringe pela saliva e pode ser assintomática ou se manifestar como mononucleose. O EBV é altamente imunogênico e, durante a infecção primária, uma pessoa imunocompetente monta uma vigorosa resposta humoral e celular consistida de células T CD4⁺ e CD8⁺ gerando controle da infecção primária e, posteriormente, relacionada

a reativações em pacientes EBV soropositivos. Após a infecção primária o EBV persiste nas células B firmando assim uma infecção latente. Diante de um transplante, de medula óssea ou TOS, a depleção de linfócitos T resultantes da imunossupressão não consegue deter a multiplicação do EBV levando à replicação do vírus e sintomas (Heslop, 2009).

A imunossupressão, portanto, é um fator de risco cardinal para a DLPT. Al-Mansour (2013) relata que pacientes com menos de 10 anos, maiores de 60 anos e caucasianos tem maior risco para DLPT em TOS. Para Dotti *et al.* (2002) a apresentação clínica costuma ser mais agressiva em pacientes submetidos a transplante de medula óssea quando comparados àqueles que transplantaram órgão sólido. Nestes, a linfonodomegalia frequentemente está ausente e chama atenção os sintomas inespecíficos como febre, calafrios e perda de peso.

No pós-transplante de medula geralmente febre, linfonodomegalias de surgimento rápido, edema de tonsilas e pancitopenia podem acontecer. Além disso, quadros como hepatite, colite, pneumonia, nefrite, cerebrite e úlceras mucocutâneas também foram relatadas (Deeg & Soocie, 1998; Hou *et al.*, 2009; Dojcinov *et al.*, 2010; Gu *et al.*, 2014; Nelson *et al.*, 2016 *apud* Ru *et al.*, 2018).

Styczynski *et al.* (2016) compilou em consenso, após conferência europeia, estratégias que norteiam a classificação de risco, diagnóstico e manejo mais usadas atualmente. Definem, portanto, como fatores de risco no pré-transplante: depleção de células T *in vivo* ou *ex vivo*, discordância sorológica entre doador e receptor, transplante de cordão, *mismatch* HLA, esplenectomia e segundo transplante e; no pós-transplante: DECH aguda grave especialmente refratária a corticoide ou crônica com necessidade de aumento de imunossupressão, carga viral EBV alta ou em crescente e, por fim, tratamento com células-tronco mesenquimais. Quanto ao risco de desenvolver DLPT associada a EBV são considerados baixo risco os submetidos a transplante autólogo; risco padrão os que fizeram TCTH alogênico aparentado sem fatores de risco ou TCTH haploidêntico e; alto risco os TCTH aparentados com pelo menos um fator de risco, TCTH não-aparentado compatível, não-aparentado com *mismatch* ou de cordão.

As recomendações para rastreio segundo Styczynski *et al.* (2016) são:

- rastreio prospectivo da viremia do EBV através do DNA do vírus por PCR após TCTH alogênico nos pacientes com alto risco para DLPT;
- sangue total, plasma ou soro são todos apropriados para monitoramento da viremia do EBV;

- iniciar o rastreio em até quatro semanas pós transplante e considerar adiantar em pacientes com muito alto risco;
- em pacientes com alto risco a frequência orientada de rastreio é uma vez por semana em pacientes EBV negativos pré-transplante;
- o rastreio pode ser encerrado 4 meses após o transplante em pacientes com alto risco e;
- o rastreio pode ser prolongado em casos de paciente que tenha reconstituição imune considerada ruim (aqueles em tratamento para DECH, pós-TCTH haploidêntico, depleção de linfócitos T, uso de ATG ou alemtuzumabe ou que tenha experienciado reativação de EBV prévia).

As recomendações para diagnóstico são:

- o diagnóstico deve ser baseado nos sintomas e/ou sinais consistentes com DLPT junto com a detecção de EBV por método apropriado;
- métodos não invasivos: PCR quantitativo em sangue total, plasma ou soro e/ou tomografia por emissão de pósitrons (PET) com a tomografia computadorizada (CT) são aceitos sendo o PET-CT preferido para doenças extranodais;
- métodos invasivos: biópsia de linfonodo e/ou de outro sítio acometido;
- a confirmação diagnóstica requer biópsia e análise histológica com detecção de EBV e;
- a detecção de EBV *in situ* requer hibridização para EBER transcritos (fragmentos de RNA mensageiro - mRNA) ou detecção do antígeno viral.

Tabela 1 — Classificação OMS (2017)

Subtipo	% EBV-positivo associada	Arquitetura do linfonodo, clonalidade, alterações genéticas e apresentações clínicas
1. DLPT não destrutiva	Positivo na maioria dos casos exceto em algumas variantes da hiperplasia folicular florida.	Arquitetura do linfonodo preservada; Células B quase sempre policlonais. Células b monoclonais podem ser raramente vistas na hiperplasia folicular florida; Sem alterações genéticas exceto por ocasionais achados na hiperplasia folicular florida; Ocorre precocemente após o transplante na maioria dos casos; Redução da imunossupressão é suficiente para erradicação da doença na maioria dos casos.
Hiperplasia plasmácica		
Infecciosa (DLPT mononucleose-símile) Hiperplasia folicular florida		
2. DLPT destrutiva	> 90%	Arquitetura do linfonodo não preservada; Clonalidade de células b é variável; Algumas células b podem exibir restrição de cadeia leve ou rearranjo clonal da imunoglobulina; Início pode ser precoce ou tardio pós-transplante; Redução da imunossupressão pode ser suficiente para erradicar 1/3 dos casos.
DLPT polimórfica		
DLPT monomórfica (DGCB, Burkitt, linfoma, neoplasia plasmática, células T/ linfoma NK)	Variável (maioria das DLPT precoces são EBV positivas; DGCB-símile tardia é frequentemente EBV negativa)	Arquitetura do linfonodo não preservada; Celularidade sempre monoclonal; Início pode ser precoce ou tardio pós-transplante; Subtipo mais comum é DGCB-símile
Hodgkin clássico	> 90%	Arquitetura do linfonodo não preservada; Celularidade sempre monoclonal. Diagnóstico histológico similar ao feito em pacientes imunocompetentes. Prognóstico pior quando comparado com Hodgkin em pacientes não-transplantados;

Fonte: Adaptada de Atalla Nunes *et al.*, 2023.

A classificação histológica mais aceita é a estabelecida pela OMS em 2017 (Tabela 1). Amengual *et al.* (2021) citam ainda os subtipos raros: linfoma primário de sistema nervoso central, DGCB plasmablastico e o de células T.

Allagio *et al.* (2022) a atualizam propondo ajustes na nomenclatura. Sendo, hiperplasia relacionada à deficiência imune/desregulação o substituinte para o termo DLPT não destrutiva e linfoma relacionado à deficiência imune/desregulação substituinte para DLPT destrutiva. Apesar da mudança recentemente publicada considerar-se-á neste trabalho a nomenclatura da OMS (2017) para facilitar entendimento, pois o arsenal na literatura ainda não está adequado aos novos termos.

Para Atalla-Yunes *et al.* (2023) diante do diagnóstico suspeito ou confirmado de DLPT o primeiro passo no manejo deve ser a redução da imunossupressão e o monitoramento da função do enxerto. Esta medida inicial é capaz de tratar a maioria das DLPT não -destrutivas, porém não é capaz de tratar as demais. Reshef *et al.* (2011) em estudo retrospectivo constatou que 37% dos 67 pacientes com DLPT polimórfica incluídos em sua coorte responderam de forma completa com a redução da imunossupressão.

Allemln *et al.* (2019) citam como outra estratégia de tratamento associar a redução da imunossupressão ao uso do rituximabe para tratamento de DLPT DGCB-símile. Não existem na literatura dados comparativos entre as duas abordagens. Tem-se seguido o consenso do grupo europeu levando em conta a possibilidade de tratamento preemptivo e quando confirmada a DLPT.

Segundo o ECIL-6 de Styczynski *et al.* (2016), na estratégia preemptiva, recomendam monitoramento contínuo semanal nos pacientes de alto risco. Diante da detecção ou aumento de carga viral do EBV, na ausência de sinais clínicos ou doença pelo EBV, o rituximabe pode ser utilizado preemptivamente. Não há estabelecido o número de cópias para nortear quando começar o tratamento. O rituximabe deve ser feito uma vez por semana (variando de 1 a 4 doses) até negativação do EBV.

Quando confirmada a DLPT (pacientes sintomáticos com evidência sorológica ou histopatológica do EBV) o uso do rituximabe deve ser feito por 4 doses, no mínimo, e deve-se reduzir a imunossupressão, se possível. A resposta será avaliada semanalmente e considerar-se-á satisfatória quando houver a queda de 1 log₁₀ após a primeira semana aliada a controle clínico dos sintomas iniciais.

Vários estudos tentam responder qual a melhor forma de condução e um deles (Trappe *et al.* 2012) propôs ensaio clínico multicêntrico internacional Fase II recrutando 74 pacientes com DLPT positivo para CD20 que não responderam à redução inicial da imunossupressão. Os pacientes receberam quatro cursos de rituximabe (375 mg/m² por via intravenosa) uma vez por semana, seguidos de 4 semanas sem tratamento e quatro ciclos de CHOP a cada 3 semanas. O desfecho primário foi a eficácia do tratamento medida como taxas de resposta em todos os pacientes que completaram o tratamento com rituximabe e CHOP, por protocolo, e duração da resposta, em todos pacientes que completaram toda a terapia planejada e responderam. Nesse estudo a DLPT era do tipo tardio em 53 (76%) dos 70 pacientes, monomórfica em 67 (96%) dos 70 e histologicamente EBV associado em 29 (44%) dos 66 casos. A sobrevida global mediana foi de 6,6 anos (IC 95% 2,8–10,4; n=70).

O estudo de Trappe *et al.* (2012) – nomeado de PTLD-1 - apresenta dados que consolidaram o rituximabe como seguro e primeira opção no tratamento da DLPT. Houve remissão completa em 20% dos pacientes e a taxa de mortalidade relacionada ao tratamento foi de 11%. Nesta coorte foi incluído apenas um paciente submetido a TCTH.

O estudo prospectivo multicêntrico de Fase II (Zimmermann *et al.* 2022) conhecido como PTLD-2 testou a estratificação de risco modificada em receptores adultos de transplante sólido com DLTP. Depois do rituximabe em indução, pacientes em remissão completa, bem como aqueles em remissão parcial com IPI < 3 no momento do diagnóstico (baixo risco) continuou com monoterapia com rituximabe e, portanto, livre de quimioterapia. A maioria dos outros (alto risco) recebeu R-CHOP-21. Dos 60 pacientes incluídos, 21 eram de baixo risco, 28 de alto risco e 9 de muito alto risco. A resposta geral foi 45/48 (94%, IC 95% 83–98). 2 anos. As estimativas de Kaplan-Meier do tempo para progressão e sobrevida global foram de 78% (IC 95% 65–90) e 68% (IC 95% 55–80).

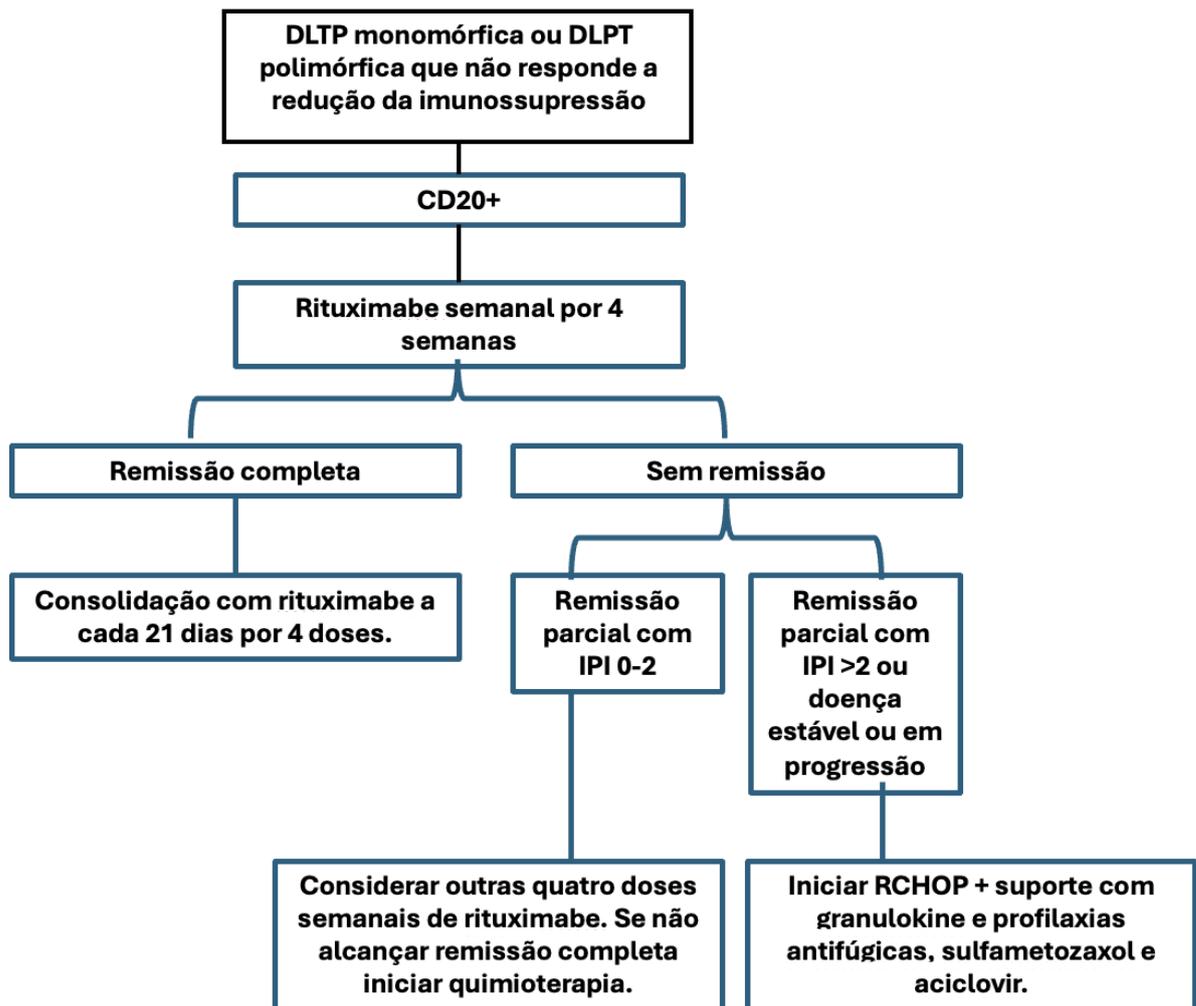
O PTLD-2 mostra, portanto, que novamente tal terapia é segura e com excelentes resultados para transplantados de órgão sólido. Reconhece-se como ruim a ideia de intensificação de tratamento para grupos de muito alto risco. Tal informação também é extrapolada para a realidade do TCTH.

O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) em sua última versão 3.2024 sugere especificamente para pacientes pós-TCTH o uso de rituximabe 375mg/m² uma vez por semana por 4 semanas seguido por reestadiamento com PET-CT. Se negativo (Deville 1 a 3) a manutenção com rituximabe a cada 3 semanas por mais quatro ciclos deve ser realizada; se positivo (Deville 4 a 5) o *guideline* sugere

rituximabe, ciclofosfamida, vincristina, prednisona e doxorrubicina a cada 21 dias por 4 ciclos (Zelenetz *et al.*, 2024).

Atalla-Yunes *et al.* (2023) em sua revisão (FIG. 1) concordam com o uso do rituximabe e baseia sua condução a partir da presença do CD20+. Citam também como conduziriam no caso de paciente CD30+ (FIG. 2).

Figura 1 – Fluxograma de manejo de DLTP CD20+

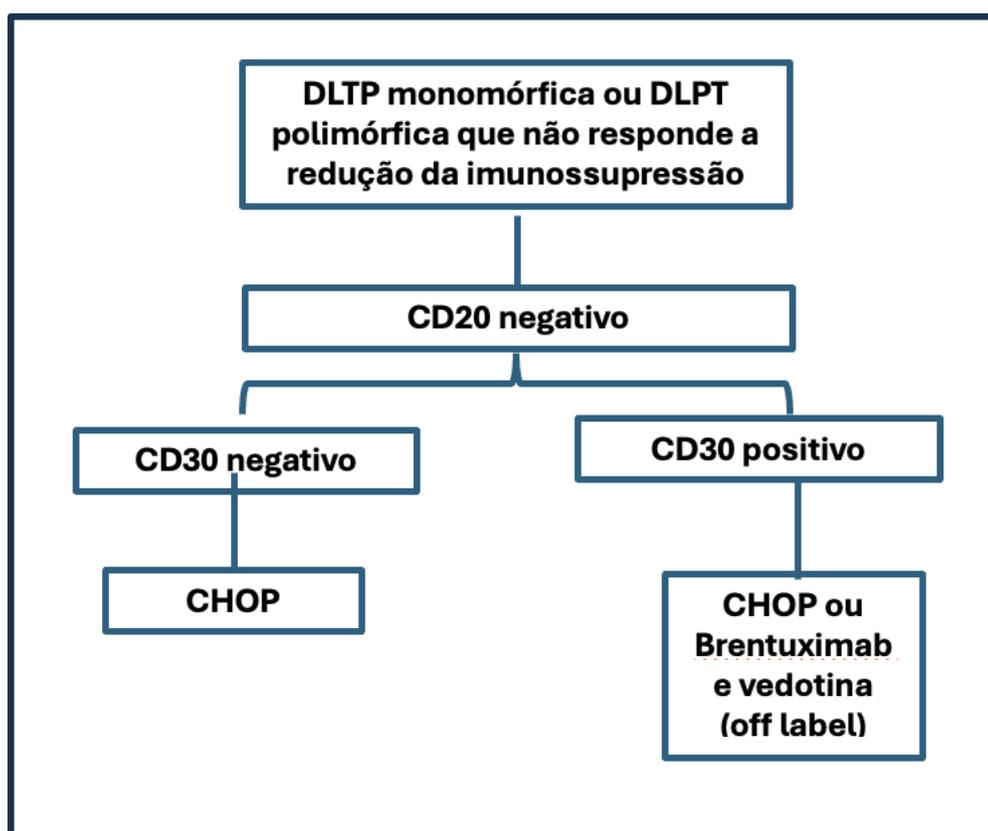


Fonte: Adaptada de Atalla-Yunes *et al.*, 2023.

É sabido, portanto, que a maioria dos ensaios clínicos existentes tratam sobre a DLPT pós-TOS. É perceptível que não há consenso sobre qual melhor estratégia, porém é visto que as respostas são boas no TOS. No TCTH, haja visto o NCCN e o grupo europeu, o rituximabe é o tratamento padrão-ouro em primeira linha. Os dados

na literatura apontam que em torno de 20% dos pacientes com DLTP TCTH submetidos a monoterapia com rituximabe alcançam resposta completa em primeira linha. Exemplo disso, é o estudo retrospectivo de Styczynski *et al.* (2013) que analisou retrospectivamente 144 pacientes com DLTP e constatou que apenas 51 obtiveram resposta completa com o rituximabe em monoterapia; a taxa de incidência acumulativa de mortalidade foi de 30,8% (IC 95%, 24-39%) e sobrevida global 43,7% (IC 95%, 38-55%) em 2 anos.

Figura 2 – Fluxograma de manejo de DLTP CD30+



Fonte: Adaptada de Atalla-Yunes *et al.*, 2023.

Quanto aos subtipos raros, Amengual *et al.* (2021) recomendam quando linfoma primário de sistema nervoso central o tratamento com rituximabe associado a altas doses de metotrexato (> 1g/m²) ou a citarabina 1g/m² ou ainda radioterapia. Em DLPT-plasmablastico considera o uso de brentuximabe vedotina se CD30+, daratumumabe se CD138+ ou bortezomibe associado a rituximabe. O tratamento de DLPT-T deve respeitar os protocolos já estabelecidos para cada entidade de apresentação.

No cenário da recaída, sabe-se que pacientes com DLPT nos quais o tratamento inicial falha a sobrevida global mediana é de 0,7 meses após TCTH (Sanz *et al.*, 2021) e 4,1 meses após TOS (Dharnidharka *et al.*, 2021).

Dessa forma, é perceptível que os níveis de resposta são variáveis a depender do tipo de DLPT: TCTH ou TOS relacionada. Outras terapias precisam ser estudadas a fim de se garantir melhora da sobrevida destes pacientes. Este tópico será abordado a seguir.

3 OUTRAS TERAPIAS

A infusão de linfócitos do doador é funcionante como provou Papadopoulos *et al.* (1994) quando apresentaram uma série com 5 casos de pacientes com DLPT alcançando remissão completa em todos os casos após esta terapia. No entanto, sabe-se que a ILD aumenta o risco de mortalidade e DECH; desta série apenas um paciente sobreviveu quando da sua publicação.

Dessa forma, outras estratégias foram estudadas e, por isso, discute-se o uso de LTC-EBV (linfócitos T citotóxicos EBV específicos). Na teoria linfócitos são manufaturados e expandidos *ex vivo* usando radiação adquirindo especificidade contra os antígenos virais do EBV. Segundo Shahid *et al.* (2021) o tempo para manufatura pode variar entre 3 ou 4 meses o que pode inviabilizar seu uso.

Atalla-Yunes *et al.* (2023) relembram as particularidades do uso de LTC-EBV destacando o tempo prolongado para manufatura, a não possibilidade de uso de LTC-EBV oriundo do doador quando feito TCTH de cordão e ainda relembra do risco de DECH quando os linfócitos têm origem de terceiros.

Heslop *et al.* (2010) submeteram 114 pacientes em primeira linha a esta terapia e evidenciou apenas 8 casos de DECH aguda grau 1 e 2 e 13 casos de DECH crônica pós-terapia; a mortalidade observada nesse estudo foi em torno de 30% semelhante a encontrada no estudo clínico PTLT-1. Parece, portanto, seguro o uso quando disponível, entretanto é uma terapia complexa e de difícil acesso.

Nikiforow *et al.* (2024) incluíram em sua coorte 14 pacientes com DLPT pós-transplante de medula óssea e os submeteu ao tabeclcleucel (um tipo de EBV-LTC) variando de 1.6×10^6 a 2.0×10^6 células/kg/dose no D1, D8 e D15 a cada 35 dias até melhor resposta. O estudo demonstrou resposta global em torno de 50% e 61,5% de sobrevida global estimada em 2 anos. Dois casos de DECH foram relatados (fígado e trato gastrointestinal). O estudo incluiu também pacientes pós-TOS com resposta global e sobrevida global estimada em 2 anos de 65,4% e 70%, respectivamente.

Por se tratar de doença agressiva, Prockop *et al.* (2020) estão conduzindo o estudo ALLELE (um estudo multicêntrico, aberto, de braço único e fase III) avaliando o benefício clínico de tabeclcleucel em pacientes com EBV + PTLT após TOS (n = 33) após falha de monoterapia com rituximabe ou rituximabe com quimioterapia. Tal estudo pretende conhecer melhor sobre o tabeclcleucel na recaída.

O CAR-T emerge para DLPT pós-TCTH sendo controverso já que para seu adequado funcionamento é preciso que o paciente tenha um maquinário linfocitário adequado. Realidade esta não vivenciada por estes pacientes que necessitam de imunossupressão prolongada a fim de se evitar a rejeição do enxerto, como relembram Atallah-Yunes *et al.* (2023).

Os inibidores de proteossoma como bortezomibe, por exemplo, teoricamente atuam na relação estabelecida entre o EBV e a célula hospedeira que seja dependente do sistema ubiquitina-proteossoma. Uma vez inibindo essa relação o vírus não será capaz de evadir-se do sistema imune, bem como deixará de inibir a apoptose da célula e sua lise com novos vírus (Hui *et al.*, 2017). Não dispomos na literatura dados robustos que sustentem essa tese.

Segundo Morscio *et al.* (2013), sabe-se que a partícula viral do EBV LMP2A mimetiza e ativa a via de sinalização celular BCR e, com isso, há aparato para replicação viral. O bloqueio da interação do vírus com o receptor BCR através do uso de inibidores de *bruton*-quinase (iBTK). O uso de iBTK associados ou não a rituximabe estão sendo estudados e parecem promissores, mas também não há ainda dados suficientes que justifiquem seu uso.

Assim como os iBTK, *in vitro*, o uso de inibidores da P13K/mTOR podem ser um alvo futuro tendo em vista que essa via constantemente ativada por partículas virais foi relatada como sendo responsável no processo de formação da DLPT (Sang *et al.*, 2019). A partícula viral LMP1 induz o aumento de BCL2, uma via antiapoptótica já conhecida, e, esse também, pode ser um alvo de estudo segundo Henderson *et al.* (1991).

Ainda de acordo com Atallah-Yunes *et al.* (2023) hipometilantes, como decitabina, parecem reduzir a expressão de partículas virais. Quanto à terapia antiviral a latência do EBV parece ser responsável pela não efetividade de terapias antivirais, como ganciclovir e aciclovir.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dado o exposto, é visto que a DLPT é uma condição rara com dados na literatura mais robustos em relação a TOS e, ainda assim, utilizados como melhor literatura para basear o manejo no pós-TCTH. O EBV é primordial para o surgimento da DLPT, embora existam casos EBV negativos.

Sabe-se que a classificação da OMS (2022) agora divide a DLPT em linfoma ou hiperplasia associada à imunossupressão/desregulação. Além disso, a condução inicial deve ser embasada no rastreamento semanal para pacientes de alto risco com PCR para EBV independentemente da fonte analisada (sangue total, soro ou plasma).

O tratamento preemptivo ou da doença DLPT se faz com rituximabe e redução, se possível, da imunossupressão. A associação com quimioterapia parece estar mais relacionada a toxicidade e piores desfechos. A taxa de remissão completa com rituximabe em monoterapia é em torno de 20%. Os pacientes que não alcançam resposta em primeira linha têm uma sobrevida global em torno de 0,7 meses.

Outras terapias são possíveis levando-se em consideração interação do EBV com as células do hospedeiro, como por exemplo: hipometilantes, inibidores de proteossoma e de P13K/mTOR. No entanto as terapias com EBV-LTC parecem ter resultados mais promissores. O tabeclcleucel surge como opção de tratamento em estudo no cenário de refratariedade na primeira linha. O estudo ALLELE, em andamento, pretende incluir mais pacientes para aprofundar o conhecimento sobre este tratamento nesse contexto

Com isso, conclui-se que a DLPT é uma entidade nosológica rara, complexa, atrelada a altas taxas de mortalidade e, portanto, se faz necessário pela equipe clínica assistente experiência para reconhecê-la e tratá-la de forma precoce. Mais estudos são necessários quanto a novas opções de tratamento em primeira linha e na recaída a fim de se mudar este cenário adverso atual.

REFERÊNCIAS

ALAGGIO, R. *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. **Leukemia**. England, v. 36, n. 7, p. 1720–1748, 2022.

ALLEN, U. D; PREIKSAITIS J. K; Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. **Clin Transplant**. Denmark. v. 33, n. 9, p. 1-22, 2019.

AL-MANSOUR, Z., NELSON, B.P; EVENS, A.M. Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (PTLD): Risk Factors, Diagnosis, and Current Treatment Strategies. **Curr Hematol Malig Rep**. United States. V. 8, n. 3, p. 173–183, 2013.

AMENGUAL, J. E; PRO, B. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorder. **Blood**. United States. v. 142, n. 17, p. 1426-1437, 2023.

ATALLAH-YUNES, S. A; SALMAN, O.; ROBERTSON M. J. Post-transplant lymphoproliferative disorder: Update on treatment and novel therapies. **Br J Haematol**. England. v. 201, n. 3, p. 383–395, 2023.

BHATIA, S. *et al.* Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. **Blood**. United States. v. 87, n. 9, p. 3633–3639, 1996.

BUDA, A. *et al.* Lymphoproliferative disorders in heart transplant recipients: role of hepatitis C virus (HCV) and Epstein-Barr virus (EBV) infection. **Transpl Int**. Switzerland. v. 13, suppl. 1, p. 402–405, 2000.

COCKFIELD, S. M. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. **Transpl Infect Dis**. Denmark. v. 3, n. 2, p. 70–78, 2001.

DOTTI, G. *et al.* Lymphomas occurring late after solid-organ transplantation: influence of treatment on the clinical outcome. **Transplantation**. United States. v. 74, n. 8, p. 1095–1102, 2022.

DHARNIDHARKA, V. *et al.* Clinical outcomes of solid organ transplant patients with Epstein–Barr virus-driven (EBV+) post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) who fail rituximab plus chemotherapy: a multinational, retrospective chart review study. **Blood**. United States. v. 138, suppl: 1, p. 2528, 2021.

HENDERSON, S. *et al.* Induction of bcl-2 expression by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 protects infected B cells from programmed cell death. **Cell**. United States. v. 65, n. 7, p. 1107–1115, 1991.

HESLOP, H. E. How I treat EBV lymphoproliferation. **Blood**. United States. v. 114, n.19, p. 4002-4008, 2009

HESLOP, H. E. *et al.* Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients. **Blood**. United States. v. 115, n. 5, p. 925–935, 2010.

JAGADEESH, D. *et al.* Post transplant lymphoproliferative disorders: risk, classification, and therapeutic recommendations. **Curr Treat Options Oncol**. United States. v. 13, n.1, p. 122-136, 2012.

HUI, K. F. *et al.* Combination of SAHA and bortezomib up-regulates CDKN2A and CDKN1A and induces apoptosis of Epstein-Barr virus-positive Wp-restricted Burkitt lymphoma and lymphoblastoid cell lines. **Br J Haematol**. England. v. 167, n. 5, p. 639–650, 2014.

KAPELUSHNIK, J. *et al.* Post renal transplantation human herpesvirus 8-associated lymphoproliferative disorder and Kaposi's sarcoma. **Br J Haematol**. England; v. 113, n. 2, p. 425-480, 2001.

LAU, E. *et al.* Analysis of post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) outcomes with Epstein-Barr virus (EBV) assessments-a single tertiary referral center experience and review of literature. **Cancers**. Switzerland. v. 13, n. 4, p. 899, 2021.

MANEZ, R. *et al.* Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein-Barr virus infection after liver transplantation: the role of cytomegalovirus disease. **The J Infect Dis**. United States. v. 176, n. 6, p. 1462–1467, 1997.

MORSCIO, J.; DIERICKX, D.; TOUSSEYN, T. Molecular pathogenesis of B-cell posttransplant lymphoproliferative disorder: what do we know so far? **Clin Dev Immunol**. Egypt. v. 2013, n. 1, p. 1-13, 2013.

NIKIFOROW, S. *et al.* Tabelecleucel for EBV+ PTLD after allogeneic HCT or SOT in a multicenter expanded access protocol. **Blood Adv**. United States. v. 8, n.12, p. 3001-3012, 2024.

OPELZ, G.; HENDERSON, R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. **Lancet**. England. v. 342, n. 8886, p. 1514–1516, 1993.

PAPADOPOULOS, E. B. *et al.* Infusions of donor leukocytes to treat Epstein Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. **N Engl J Med**. England. v. 330, n. 17, 1185–1191, 1994.

PAPALEXANDRI, A. *et al.* Pre-Emptive Use of Rituximab in Epstein-Barr Virus Reactivation: Incidence, Predictive Factors, Monitoring, and Outcomes. **Int J Mol Sci**. Switzerland. v. 24, n. 22, p. 1-11, 2023

RESHE, R. *et al.* Reduction of immunosuppression as initial therapy for post transplantation lymphoproliferative disorder. **Am J Transplant**. United States. v. 11, n. 2, p. 336–347, 2011.

RU, Y.; CHEN, J.; WU, D. Epstein-Barr virus post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) after hematopoietic stem cell transplantation. **Eur J Haematol.** England. v. 101, n. 3, p. 283–290, 2018.

SANG, A. X. *et al.* Dual blockade of the PI3K/Akt/mTOR pathway inhibits posttransplant Epstein-Barr virus B cell lymphomas and promotes allograft survival. **Am J Transplant.** United States. v. 19, n. 5, p. 1305–1314, 2019.

SANZ, J. *et al.* Clinical outcomes of patients with Epstein–Barr virus-driven post-transplant lymphoproliferative disease following hematopoietic stem cell transplantation who fail rituximab: a multinational, retrospective chart review study. **Blood.** United States. v. 138, Suppl. 1, p. 1454, 2021.

SHAPIRO, R. S. *et al.* Epstein-Barr virus associated B cell lymphoproliferative disorders following bone marrow transplantation. **Blood.** United States. v. 71, n. 5, p. 1234–1243, 1988.

SHAHID, S.; PROCKOP, S. E. Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorders: beyond chemotherapy treatment. **Cancer Drug Resist.** United States. v. 4, n. 3, p. 646–664, 2021.

STYCZYNSKI, J. *et al.* Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. **Haematologica.** Italy. v. 101, n. 7, p. 803-811, 2016.

STYCZYNSKI, J. *et al.* Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein Barr Virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. **Clin Infect Dis.** United States. v. 57, n. 6, p. 794-802, 2013.

SWERDLOW, S. H. *et al.* World Health Organization classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. **Blood.** United States. v. 127, n. 20, p. 2375-2390, 2016.

STYCZYNSKI, J. *et al.* Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein Barr virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the infectious diseases working party of the European group for blood and marrow transplantation. **Clin Infect Dis.** United States. v. 57, n. 6, p. 794–802, 2013

TRAPPE, R. *et al.* Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. **Lancet Oncol.** England. v. 13, n. 2, p. 196–206, 2012.

YAN, Z. *et al.* Clinical analysis of malignant lymphoma secondary to transplantation: the notorious lymphoproliferative disease. **Am J Transl Res.** United States. v. 15, n. 11, p. 6632-6643, 2023.

ZELENETZ, A .D. *et al.* B-cell lymphomas. **J Natl Compr Canc Netw**. United States. v. 21, n.11, 2024. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Acesso em 05 de setembro de 2024.

ZIMMERMANN, H. *et al.* Burkitt post-transplantation lymphoma in adult solid organ transplant recipients: sequential immunochemotherapy with rituximab (R) followed by cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) or R-CHOP is safe and effective in an analysis of 8 patients. **Cancer**. United States. v. 118, n. 19, p. 4715–4724, 2012.